

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭53—3534

⑪Int. Cl. <sup>2</sup>	識別記号	⑫日本分類	庁内整理番号	⑬公開	昭和53年(1978)1月13日
A 61 K 31/47	AAQ	30 G 133.32	6617—44	発明の数	1
A 61 K 31/495	AAQ	30 G 133.4	6617—44	審査請求	未請求
A 61 K 31/535	AAQ	30 G 133.6	6617—44		
		30 H 121	5727—44		

(全 13 頁)

⑭局所麻酔剤

⑯特 願 昭51—78421  
⑰出 願 昭51(1976)6月30日  
⑱発 明 者 中川量之

徳島市川内町大松774番地

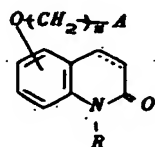
⑲出 願 人 大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2丁目  
9番地  
⑳代 理 人 弁理士 三枝英二 外1名

明 細 書


発明の名称 局所麻酔剤

特許請求の範囲

① 一般式



〔式中Rは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はアルアルキル基を示し、nは1～6の整数を示す。Aはフタリイミド基又は

 (R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一又は相異なつて水素原子、低級アルキル基又はシクロアルキル基を示し、このR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は共有する窒素原子と共に酸素原子又は窒素原子を介し若しくは介することなく互いに結合して複素環を形成しても

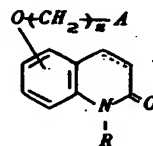
よい。)を示す。3,4位の点線は飽和若しくは二重結合を示す。〕

で表わされるカルボスチリル誘導体及びその薬理的に許容される酸付加塩の少くとも1種を有効成分として含有することを特徴とする局所麻酔剤。

発明の詳細な説明

本発明は局所麻酔剤に関する。

即ち本発明は一般式



(1)

〔式中Rは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はアルアルキル基を示し、nは1～6

の整数を示す。 $A$ はフタルイミド基又は $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$  (  $R_1$  及び  $R_2$  は同一又は相異なつて酸素原子、低級アルキル基又はシクロアルキル基を示し、この  $R_1$ ,  $R_2$  は共有する窒素原子と共に酸素原子又は窒素原子を介し若しくは介することなく互いに結合して複素環を形成してもよい。)を示す。3,4位の点線は飽和若しくは二重結合を示す。)で表わされるカルボスチリル誘導体及びその薬理的に許容される酸付加塩の少くとも1種を有効成分として含有することを特徴とする局所麻酔剤に係る。

上式に於て、低級アルキル基としては炭素数1~4の直鎖若しくは分枝状のアルキル基を挙げることができ、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基等を例示できる。また

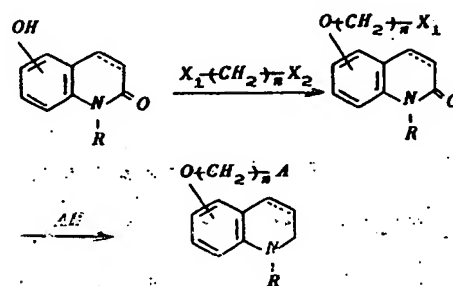
ル基、4-フェニルブチル基等を例示できる。また  $R_1$  及び  $R_2$  が共有する窒素原子と共に酸素原子又は窒素原子を介し若しくは介することなく互いに結合して形成される複素環基としては例えばピロリジル基、ピペリジル基、イミダゾリジル基、ピペラジル基、オキサゾリジル基、モルホリノ基等の五員若しくは六員の複素環を挙げることができる。

本発明者は先に一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体の製造法につき出願をなし、該化合物が抗炎症作用及び血小板凝集抑制作用を有することを見出した。本発明者はさらに上記カルボスチリル誘導体について研究を重ねてきた結果、抗炎症作用及び血小板凝集抑制作用からは全く予測できない局所麻酔作用を上記カルボスチリル誘

導体として炭素数3~7の環状炭化水素基を挙げることができ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基を例示できる。また低級アルケニル基としては炭素原子を2~6個有し二重結合が任意の二つの隣接炭素原子間にあるモノエチレン不飽和脂肪族基を挙げることができ、具体的にはビニル基、アリル基、プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブチレニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、3-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基等を例示できる。またアルアルキル基としてはアルキル部分の炭素数が1~4であるアルアルキル基を挙げることができ、具体的にはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピ

導体が有することを発見して本発明を完成したものである。


一般式(1)で表わされる化合物は公知の化合物で例えば次式に従い製造される。






一般式(1)の化合物のうち代表的なものを第1表に示す。




第 1 表


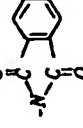
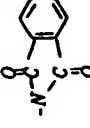
化合物	4(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O- の置換位置	n	R	-A	3,4位の 点線
1	5 位	2	H	NH <sub>2</sub>	飽和結合
2	6 位	3	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -NH	"
3	7 位	3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -N-CH <sub>3</sub>	"
4	8 位	4	H	(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> NH	"
5	5 位	3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> NH	"
6	6 位	2	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-	"

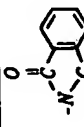
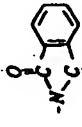
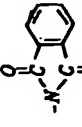
化合物	4(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O- の置換位置	n	R	-A	3,4位の 点線
7	7 位	5	H	(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> N-	飽和結合
8	7 位	3	CH <sub>3</sub>	(iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> NH	"
9	6 位	4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	(tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> NH	"
10	8 位	3	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub> -N-CH <sub>3</sub>	"
11	6 位	1	H	(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>3</sub>	"
12	5 位	3	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	 -NH	"

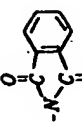



化合物	4(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O- の置換位置	n	R	-A	3,4位の 点線
13	6 位	4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	 -N-CH <sub>3</sub>	飽和結合
14	7 位	3	H	 -NH	"
15	8 位	2	H	 -N+(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	"
16	6 位	6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> NH	"
17	7 位	4	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> NH	"






化合物	4(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O- の置換位置	n	R	-A	3,4位の 点線
18	6 位	3	H	NH <sub>2</sub>	二重結合
19	7 位	4	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -NH	"
20	8 位	4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -N-CH <sub>3</sub>	"
21	5 位	5	H	(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> NH	"
22	6 位	4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> NH	"
23	7 位	3	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-	"
24	8 位	6	H	(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> N-	"






化合物	$4(CH_2)_nO$ の置換位置	n	R	-A	3,4位 の点線
25	8位	4	$CH_3$	$(iso-C_3H_7) \rightarrow NH$	二重結合
26	7位	5	$C_6H_5-CH_2CH_2$	$(tert-C_4H_9) \rightarrow NH$	"
27	6位	4	$n-C_3H_7$		"
28	7位	5	$C_6H_5(CH_2)_2CH_2$		"
29	8位	4	H		"



化合物	$4(CH_2)_nO$ の置換位置	n	R	-A	3,4位 の点線
30	5位	2	H		二重結合
31	8位	3	$iso-C_3H_7$	$C_2H_5-NH$	"
32	5位	5	$tert-C_4H_9$	$(iso-C_3H_7) \rightarrow NH$	"
33	5位	3	H		飽和結合
34	6位	2	$C_2H_5$		"

化合物	$4(CH_2)_nO$ の置換位置	n	R	-A	3,4位 の点線
35	7位	4	$C_6H_5-CH_2CH_2$		飽和結合
36	8位	5	$CH_2=CH-CH_2$		"
37	6位	3	H		二重結合

化合物	$4(CH_2)_nO$ の置換位置	n	R	-A	3,4位 の点線
38	8位	6	$C_6H_5(CH_2)_3CH_2$		二重結合
39	5位	3	H		飽和結合
40	6位	5	$iso-C_3H_7$		"
41	7位	4	$C_6H_5-CH_2CH_2$		"

化合物	4+CH <sub>2</sub> +O- の置換位置	n	R	-A	3,4位 の点線
42	8位	3	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>		飽和結合
43	6位	3	H		二重結合
44	7位	6	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		.
45	5位	4	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>		.
46	8位	5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> +CH <sub>2</sub> +CH <sub>2</sub>		.

化合物	4+CH <sub>2</sub> +O- の置換位置	n	R	-A	3,4位 の点線
47	5位	3	H		飽和結合
48	6位	4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		.
49	5位	5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>		.
50	6位	4	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>		.
51	5位	6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		二重結合

化合物	4+CH <sub>2</sub> +O- の置換位置	n	R	-A	3,4位 の点線
52	6位	4	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		二重結合
53	8位	6	H		.

本発明で使用される一般式(1)の化合物の薬理的に許容される酸付加塩としては、一般式(1)の化合物に例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、チオシアン酸、リン酸等の無機酸が、あるいは例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、*o*-トルエンスルホン酸、サリチル酸、*p*-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸等の有機酸が付加したものを例示できる。

局所麻酔剤としての使用に際し、一般式(1)の

の化合物及びその薬理的に許容される酸付加塩は、通常その薬理的担体と共に薬理組成物の形で投与される。担体としては使用形態に応じた薬劑を調製するのに通常使用される充填劑、増量劑、結合劑、付着劑、崩壊劑、表面活性劑、滑沢劑等の稀釈劑あるいは賦形劑を例示でき、これらは局所麻酔劑の投与単位形態に応じて適宜選択できる。

局所麻酔劑の投与単位形態としては各種の形態を治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠劑、カプセル、散劑、散布劑、塗布劑、軟膏劑、坐劑、注射劑(液劑、乳劑、懸濁劑等)等を例示できる。錠劑やカプセルの形態に成形するに際しては、稀釈劑としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばデンプン、ラクトース、マンニトール、ケイ酸等の充填劑あるいは増

リン、パラフィン、デンプン、トラガントゴム、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、酸化亜鉛等を挙げることができる。経口投与の態様で使用される液劑及び乳劑の形態に成形するに際しては、稀釈劑として公知のものを広く使用でき、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール等を挙げることができる。また非経口投与の態様で用いられる液劑及び乳劑は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液劑及び乳劑の形態に成形するに際しては、稀釈劑としてこの分野に於いて慣用されているものをすべて使用

量劑、カルキキシメチルセルロース等のセルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等の結合劑、グリセロール等の付着劑、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の崩壊劑、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート等の表面活性劑、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール等の滑沢劑等を挙げることができる。坐劑の形態に成形するに際しては、稀釈劑としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、具体的にはポリエチレングリコール、カカオ脂、ココア脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル等を例示できる。ペースト、クリーム及びゲルの形態に成形するに際しては、稀釈劑としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば白色ワセ

でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等の表面活性劑等を挙げることができる。なおこの場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩あるいはグルコースを局所麻酔<sup>[劑]</sup>中に含有せしめてもよい。

本発明の局所麻酔<sup>[劑]</sup>中に含有されるべき一般式(1)<sup>1字加入</sup>の化合物及びその酸付加塩の量は特に限定されないが、通常全組成物中0.1~10重量%、好ましくは0.5~5重量%である。更に必要に応じ本発明の局所麻酔劑中に通常の着色劑、保存劑、香料、風味劑、甘味劑等を含有せしめてもよい。また一般式(1)の化合物及びその酸付加塩に加えて他の

薬理活性を有する化合物を含有せしめることもできる。

本発明の組成物は局所麻酔作用を有するため通常の手術、歯科治療等にあるいは鎮痛効果が必要な部位等に各種の形態で幅広く使用し得る。例えば通常の手術及び歯科治療には注射用製剤が一般に使用される。注射用製剤としては通常0.5～2重量%濃度の浸潤麻酔液にエピネフリンを本発明化合物の10万分の1～20万分の1(重量)の割合で添加したものが使用される。また鎮痛効果が必要な疾患、例えば火傷、疼痛等には散布剤、散布剤あるいは軟膏剤の形態で、また痔疾には坐剤の形態で用いられる。また胃炎、胃潰瘍、胃粘膜刺激による嘔吐に対しては錠剤、散剤等の形態で使用し得るし、他の薬剤を用いたことによ

り生ずる胃に対する刺激を防止するために該薬剤と共に併用し得る。本発明の局所麻酔剤はさらに粘膜下または皮下組織に注射剤として例えば義歯の印像や適合操作を行なうときに用いることができ、また急性咽喉炎、扁桃腺摘除術等による痛みを軽減するために粘膜塗布剤の形態で使用し得る。

本発明の局所麻酔剤の投与量は使用目的、症状等により適宜選択されるが、通常一般式(1)の化合物及びその酸付加塩の量は成人1人当たり1回につき1～10cc程度の範囲で用いられる。

以下に本発明をより一層明らかにするために薬理試験結果及び製造例を掲げる。

#### 薬理試験

第2表に掲げる化合物(A～L)についての局所麻酔作用をチャンス等(M. R. A. Chance, H.

Lobstein, J. Pharmc. Exp. Ther., 82, 203, 1944)の方法により調べる。即ちモルモットを固定器に固定し、固定の状態に慣れさせたのち試験されるべき化合物を各濃度に調製した等張食塩溶液をモルモットの角膜の表面にすばやく滴下する。滴下した液が角膜表面に広がり数秒の間に該液がフィルム状に見えるようにする。該溶液が少なくとも2秒間は角膜表面にとどまるようにし、第1回目の刺激は滴下45秒後に行なう。刺激はその後1分毎に繰り返して5回まで行なう。1種の試験されるべき化合物及び1種類の濃度につき1匹のモルモットを使用する。両目を別々と考え10回の刺激を基準とし、またたき反射の生じた回数から反応率を求める。対照物質として塩化プロカインを用いる。この試験結果を第2表に示す。化

合物A～I、Lは塩酸プロカインよりも局所麻酔作用が強く、この中でも化合物B及び化合物Fが特に好ましい。

またそれぞれ試験前12時間絶食させた雄のラット(4d種、体重18～20g)10匹からなる実験動物区につき試験されるべき化合物の急性毒性を試験し、LD<sub>50</sub>値(50%致死量)を求めた。その結果を第2表に示す。

第 2 表


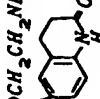
化 合 物	薬物用量 (W/W)			LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	0.3%	1.0%	3.0%	静脈内 投与	経口 投与
A 	$\frac{7}{10}$	$\frac{5}{10}$	$\frac{2}{10}$	81	830
B 	$\frac{6}{10}$	$\frac{3}{10}$	$\frac{1}{10}$	-	-
C 	$\frac{9}{10}$	$\frac{6}{10}$	$\frac{4}{10}$	45	540

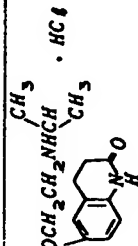
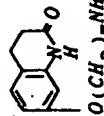
化 合 物	薬物用量 (W/W)			LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	0.3%	1.0%	3.0%	静脈内 投与	経口 投与
D 	$\frac{7}{10}$	$\frac{5}{10}$	$\frac{3}{10}$	-	-
E 	$\frac{8}{10}$	$\frac{5}{10}$	$\frac{2}{10}$	-	-
F 	$\frac{7}{10}$	$\frac{4}{10}$	$\frac{1}{10}$	52	670

化 合 物	薬物用量 (W/W)			LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	0.3%	1.0%	3.0%	静脈内 投与	経口 投与
G 	$\frac{8}{10}$	$\frac{5}{10}$	$\frac{1}{10}$	46	750
H 	$\frac{9}{10}$	$\frac{6}{10}$	$\frac{3}{10}$	120	1400

化 合 物	薬物用量 (W/W)			LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	0.3%	1.0%	3.0%	静脈内 投与	経口 投与
I 	$\frac{9}{10}$	$\frac{6}{10}$	$\frac{3}{10}$	-	-
J 	$\frac{10}{10}$	$\frac{9}{10}$	$\frac{9}{10}$	-	-



化 合 物	LD <sub>50</sub> (mg/kg)				口 腔 投 与	腸 内 投 与
	投与量 (W/W)					
	0.3%	1.0%	3.0%			
K  O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> ·HCl	9 10	10 10	9 10		-	-
L  OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·HCl	7 10	5 10	2 10		-	-
対 照	9 10	8 10	0 10		-	-



塩酸プロロカカイン

アミノ安息香酸エチル	0.5 g
ヘキサグロロフエン	0.5 g
卵 黄 油	1.0 g
塩酸ピリドキシン	0.01g
オリーブ油	10.0 g
サラシミツロウ	8.0 g
ステアリルアルコール	3.0 g
コレステロール	3.0 g
白色ワセリン	適 量

全 量 100 g

サラシミツロウ、ステアリルアルコール及び白色ワセリンを液状になるまで加温し、次いでこれにコレステロール、オリーブ油及び卵黄油を加えて液状になるまで加温し、更に化合物 P、酢酸ヒドロコルチゾン、アミノ安息香酸エチル、ヘキサ

## 製造例 1

## 組 成

化合物 B	2 g
精製ラノリン	5 g
サラシミツロウ	5 g
白色ワセリン	88 g

全 量 100 g

サラシミツロウを加温して液状とし、次いで化合物 B、精製ラノリン及び白色ラノリンを加え液状となるまで加温した後固化し始めるまで攪拌して上記組成の軟膏剤を製造する。

## 製造例 2

## 組 成

化 合 物 P	1.0 g
酢酸ヒドロコルチゾン	0.3 g

クロロフエン及び塩化ピリドキシンを加えて液状になるまで加温した後固化し始めるまで攪拌して上記組成の軟膏剤を製造する。

## 製造例 3

## 組 成

化 合 物 B	1.0 g
パラオキシ安息香酸メチル	25 mg
白色ワセリン	25 g
ステアリルアルコール	22 g
プロピレングリコール	22 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5 g
精 製 水	適 量

全 量 100 g

白色ワセリン及びステアリルアルコールを液状になるまで加温し、次いで攪拌下75℃に維持す

る。これに予め化合物 B、パラオキシ安息香酸メチル、プロピレングリコール及び라우リル硫酸ナトリウムを精製水に溶解して75℃に加熱した溶液を加えた後、固まるまで攪拌して上記組成の軟膏剤を製造する。

## 製造例 4

## 組 成

化 合 物 F	1.0 g
マクロゴール 4000	40 g
マクロゴール 400	40 g
サリチル酸メチル	500mg
ハツカ油	50mg
プロピレングリコール	5.0 g
グリセリン	適量
全 量	100 g

30分間減菌して上記組成の注射剤を製造する。

## 製造例 6

## 組 成

化 合 物 F	1000mg
パラオキシ安息香酸メチル	100mg
塩化ナトリウム	800mg
注射用蒸留水	適量
全 量	100ml

製造例 5 と同様にして上記組成の注射剤を製造する。

## 製造例 7

## 組 成

化 合 物 A	2000mg
パラオキシ安息香酸メチル	100mg
塩化ナトリウム	700mg

マクロゴール 4000、マクロゴール 400、プロピレングリコール及びグリセリンを液状になるまで加熱（約65℃）し、次いで化合物 F、サリチル酸メチル及びハツカ油を加え液状になるまで加熱した後固化し始めるまで攪拌して上記組成の軟膏剤を製造する。

## 製造例 5

## 組 成

化 合 物 F	500mg
パラオキシ安息香酸メチル	100mg
塩化ナトリウム	850mg
注射用蒸留水	適量
全 量	100ml

化合物 F、パラオキシ安息香酸メチル及び塩化ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、100℃で

注射用蒸留水 適量

全 量 100ml

製造例 5 と同様にして上記組成の注射剤を製造する。

## 製造例 8

## 組 成

化 合 物 B	500mg
エピネフリン	0.5mg
パラオキシ安息香酸メチル	100mg
塩化ナトリウム	800mg
メタ酸性亜硫酸ナトリウム	50mg
注射用蒸留水	適量
全 量	100ml

注射用蒸留水に化合物 B、パラオキシ安息香酸メチル、塩化ナトリウム及びメタ酸性亜硫酸ナト

リウムを溶解し、次いでエピネフリンを加えた後  
100℃で30分間減圧して上記組成の注射剤を  
製造する。

## 製造例9

## 組 成

化 合 物 B	1000mg
エピネフリン	0.5mg
パラオキシ安息香酸メチル	100mg
塩化ナトリウム	750mg
メタ酸性亜硫酸ナトリウム	50mg
注射用蒸留水	適 量
全 量	100ml

製造例8と同様にして上記組成の注射剤を製造  
する。

## 製造例10

カカオ脂を低温(30~31℃)で熔融し、次  
いで化合物Fを加え冷却しつつ攪拌してシロツ  
状とし坐薬型に注入して上記組成の坐薬を製造す  
る。

## 製造例12

## 組 成

化 合 物 A	500mg
サリチル酸メチル	50mg
ハツカ油	50mg
カンフル	25mg
蒸 留 水	適 量
全 量	100ml

化合物A、サリチル酸メチル及びカンフルを研  
磨し、これに蒸留水及びハツカ油からなる溶液を  
加え、次いで加熱して均一な溶液としたのち冷却

## 組 成

化 合 物 B	2000mg
エピネフリン	0.5mg
パラオキシ安息香酸メチル	100mg
塩化ナトリウム	650mg
メタ酸性亜硫酸ナトリウム	50mg
注射用蒸留水	適 量
全 量	100ml

製造例8と同様にして上記組成の注射剤を製造  
する。

## 製造例11

## 組 成

化 合 物 F	5mg
カカオ脂	適量
全 量	2.0g

して上記組成の外用液剤を製造する。

## 製造例13

## 組 成

化 合 物 F	500mg
クロロフタノール	100mg
塩化ナトリウム	1.2g
減圧蒸留水	適 量
全 量	100ml

減圧蒸留水にクロロフタノール、塩化ナトリウ  
ム及び化合物Fを溶解し、100℃で10分間減  
圧して上記組成の点眼剤を製造する。

## 製造例14

## 組 成

化 合 物 A	3.5g
クエン酸	1.0g

ラクトース	33.5g
リン酸ニカルシウム	70.0g
フロンP-68 (Pluronic P-68)	30.0g
ナトリウムラウリルサルフェート	15.0g
ポリビニルピロリドン	15.0g
ポリエチレングリコール (カルボワックス1500)	4.5g
ポリエチレングリコール (カルボワックス6000)	4.5g
コンスターチ	30.0g
乾燥ナトリウムラウリルサルフェート	3.0g
乾燥ステアリンマグネシウム	3.0g
エタノール	適量
全量	300g

化合物Ⅰ、クエン酸、ラクトース、リン酸ニカ

ルシウム、フロンP-68およびナトリウムラウ  
リルサルフェートを混合する。

上記混合物をφ60スクリーンでふるい、ポリ  
ビニルピロリドン、カルボワックス1500及び  
6000からなるアルコール性溶液で湿式粒状化  
する。必要に応じてアルコールを添加して粉末を  
ペースト状塊にする。コンスターチを添加し、均  
一な粒子が形成されるまで混合を続ける。φ10  
スクリーンを通過させ、トレイに入れ100℃の  
オーブンで12～14時間乾燥する。乾燥粒子を  
φ16スクリーンでふるい乾燥ナトリウムラウリ  
ルサルフェートおよび乾燥ステアリン酸マグネシ  
ウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮す  
る。

上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し

湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を  
被覆する。内服用のために十分に回数のワニス被  
覆を行う。錠剤を完全に丸くかつ滑らかにするた  
めにさらに下塗り層および平滑被覆が適用される。  
所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥  
後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二  
(ほか1名)

## 手続補正書(自発)

昭和52年4月13日

特許庁長官 片山石郎 殿

1. 事件の表示  
昭和51年 特 許 願 第 78421 号
2. 発明の名称  
局所麻酔薬
3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田司町2丁目3番地  
名 称 大塚製薬株式会社

4. 代 理 人

大阪市東区平野町2の10 平和ビル内 電話06-203-0941P  
(6521) 弁理士 三 枝 英 二

5. 補正命令の日付  
自 発
6. 補正により増加する発明の数



7. 補正の対象  
明細書中発明の詳細な説明
8. 補正の内容

別紙添附の通り

補 正 の 内 容

特開 昭53—3534 (13)

- 1 明細書中次の記載を下記正誤表の通り訂正する。

頁	行	誤	正
19	2	薬理的	製薬的
19	13	稀釈用	基用
20	9	・	・
20	14	・	・
25	14	塩化	塩酸

- 2 明細書第19頁第5～6行「等の稀釈用」とあるを削除する。
- 3 明細書第21頁第4行「経口投与の」とあるを「外用の」と訂正する。

( 以 上 )